

COMMENT J'EXPLORE ...

UNE POLYGLOBULIE

LOMBARDO G (1), HAFRAOUI K (1), BEGUIN Y (1), VERTENOEL G (1)

RÉSUMÉ : La polyglobulie est suspectée lorsque le taux d'hémoglobine et/ou d'hématocrite est au-dessus des normes définies selon le sexe et l'âge. Cette anomalie biologique peut survenir à la suite d'une néoplasie myéloproliférative appelée polycythemia vera (PV), être secondaire à un excès d'érythropoïétine (EPO) ou à une diminution du volume plasmatique. Face à une polyglobulie, la recherche de mutations du gène JAK2 et un dosage d'EPO sérique permettront d'orienter vers l'étiologie. En cas de PV, les phénomènes thrombo-emboliques sont les complications les plus léthales et sont malheureusement souvent la première manifestation de la maladie. La maladie peut également évoluer en myélofibrose ou en leucémie aiguë. La prise en charge vise à réduire le taux d'hématocrite en dessous de 45 %, afin de limiter, sans les empêcher complètement, les complications thrombo-emboliques. Dans cet article, nous développons la réflexion clinique autour de cette anomalie biologique, les examens complémentaires pertinents dans ce domaine et, brièvement, la prise en charge thérapeutique.

MOTS-CLÉS : *Polycythemia vera - Érythrocytose - Mutation JAK2 - Érythropoïétine - Maladie de Vaquez*

HOW I MANAGE POLYCYTHEMIA

SUMMARY : Polycythemia is suspected when hemoglobin and/or hematocrit levels exceed established norms based on gender and age. This biological anomaly can arise from a myeloproliferative neoplasm known as polycythemia vera, or be secondary to excess erythropoietin (EPO) or decreased in plasma volume. Faced with polycythemia, the search for JAK2 mutations and measurement of serum EPO levels can guide toward the etiology. In polycythemia vera, thromboembolic events are the most lethal complications and unfortunately often the initial manifestation of the disease. The condition can also progress to myelofibrosis or acute leukemia. Management aims at reducing the hematocrit below 45 %, in order to limit, but not completely prevent, thrombo-embolic complications. This article elaborates on the clinical considerations around this biological anomaly, relevant complementary examinations, and briefly the therapeutic management.

KEYWORDS : *Polycythemia vera - Erythrocytosis - JAK2 mutation - Erythropoietin - Vaquez disease*

INTRODUCTION

L'érythrocytose ou polyglobulie absolue est définie par une élévation de la masse des globules rouges et est suspectée en routine par une élévation de ses substituts que sont les taux d'hématocrite (Hct) et d'hémoglobine (Hb).

Il existe cependant des situations où l'Hct et l'Hb peuvent être augmentés sans que la masse des globules rouges ne le soit, à la faveur de la diminution du volume plasmatique. On parle alors d'érythrocytose relative (1). La polyglobulie absolue est dite primaire lorsqu'elle est liée à une maladie myéloproliférative ou secondaire si elle fait suite à une augmentation de la production d'érythropoïétine (EPO). La polyglobulie primaire ou Polycythemia Vera (PV) ou maladie de Vaquez a été décrite en 1892 par le médecin français Louis Henri Vaquez (2).

Les patients atteints sont à haut risque de développer des thromboses artérielles ou veineuses (3), justifiant un traitement correcteur de la polyglobulie.

ÉTIOLOGIES

L'érythrocytose relative survient dans toutes situations cliniques d'hémoconcentration ou de déshydratation (vomissements, diarrhées, période post-opératoire, usage de diurétiques) (1). Elle survient également, modérée, chez des personnes de profil très stressé. Ce type d'érythrocytose est très fréquent et mène souvent à un excès d'investigations et de traitement par saignées.

L'érythrocytose absolue secondaire est la conséquence d'une majoration d'EPO, qui peut être physiologique suite à un statut hypoxique systémique (maladies cardio-pulmonaires, apnées du sommeil, séjour en haute altitude,...) ou local (maladies kystiques rénales et hépatiques, sténose d'artère rénale,...), ou anormale en réponse à une production inappropriée dans le cadre de tumeurs (rénale, hémangiome, hémangioblastome cérébelleux, leiomyome utérin, phéochromocytome), d'une hyperandrogénie ou encore d'origine iatrogène (utilisation d'EPO exogène ou de stéroïdes anabolisants) (4). L'érythrocytose secondaire affecte 6 à 8 % des patients atteints d'une maladie pulmonaire chronique (5). Notons également que 8 à 15 % des patients ayant subi une transplantation rénale développent une érythrocytose endéans les 8 à 24 mois post-transplantation (6, 7). La physiopathologie de cette polyglobulie post-transplantation est complexe et non complètement élucidée, impliquant, entre autres facteurs,

(1) Service d'Hématologie clinique, CHU Liège, Belgique.

le système rénine-angiotensine-aldostérone, l'Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) et les hormones androgènes.

La polyglobulie primaire ou polycythemia vera (PV) ou maladie de Vaquez est une néoplasie myéloproliférative liée à une anomalie génétique survenant au niveau des cellules souches hématopoïétiques et entraînant une activation constitutive de la voie JAK-STAT. Ceci provoque une prolifération incontrôlée des lignées myéloïdes avec, en particulier, une hyperplasie de la lignée érythroïde. La PV est une maladie rare avec une incidence de 0,84 cas sur 100.000 (8). Les patients présentent presque tous une mutation activatrice de JAK2, soit la mutation JAK2V617F survenant au niveau de l'exon 14 du gène (95 % des cas) (9-11), soit les mutations au niveau de l'exon 12 (3 % des cas) (12).

Les polyglobulies primaires et secondaires peuvent également être la conséquence de maladies congénitales. Ces maladies proviennent de mutations génétiques germinales modifiant les voies de signalisation de l'EPO ou de sensibilité à l'oxygène. Cela implique les mutations du gène du récepteur à l'EPO, les mutations de LNK/SH2B3 (régulateur négatif de la voie EpoR/JAK/STAT), les mutations de VHL, HIF2, PDH, les hémoglobines de haute affinité pour l'oxygène, les mutations de la biphosphoglycérate mutase, les méthémoglobinémies, ... (13). Ces maladies doivent être suspectées en présence d'une érythrocytose de longue date ou d'antécédents familiaux de polyglobulie.

Enfin, des causes beaucoup plus rares de polyglobulies peuvent être secondaires à un excès de cobalt (notamment en présence de prothèse en contenant) ou de manganèse (en cas de mutation du gène SLC30A10) (14, 15).

Des associations rarissimes non fortuites d'une érythrocytose et d'une gammopathie monoclonale sont décrites dans le syndrome TEMPI (télangiectasies, érythrocytose avec EPO majorée, gammopathie monoclonale, collection péri-rénale et shunt intra-pulmonaire) (16) et le POEMS (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, gammopathie monoclonale et dermopathie) (17).

Quand aucune étiologie n'est mise en évidence, on parle de polyglobulie idiopathique (18). C'est un diagnostic d'exclusion. Avec l'amélioration des analyses de biologie moléculaire (notamment le NGS, «Next Generation Sequencing»), nous constatons que de nombreux cas dits idiopathiques ont des mutations dans des gènes impliqués dans des voies de signalisation de l'EPO (19, 20).

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

La symptomatologie de l'érythrocytose est majoritairement aspécifique comme une asthénie, des céphalées, une vision trouble, ... Ces symptômes sont liés à des phénomènes vasomoteurs et d'hyperviscosité. En cas de PV, il existe des plaintes plus spécifiques comme le prurit aquagénique, l'érythromélgie (sensation de brûlures accompagnée d'érythème et chaleur cutanée, prédominant au niveau des mains) ou les douleurs abdominales liées à une splénomégalie.

La plupart des patients sont asymptomatiques et la découverte est fortuite sur une prise de sang de routine. Cependant, le diagnostic de PV est parfois, malheureusement, posé après une complication, puisque plus de 15 % des patients ont déjà un antécédent de thrombose au diagnostic (21).

Le bilan initial après mise en évidence d'une érythrocytose doit d'abord exclure une cause relative (déshydratation, utilisation de diurétiques, ...). En effet, les taux d'Hb et d'Hct sont les marqueurs biologiques de routine utilisés pour représenter la masse des globules rouges (Red Cell Mass ou RCM). Or, ils sont impactés par le volume plasmatique qui est, lui-même, influencé par de nombreuses situations cliniques et prises en charge médicales. Il a été démontré que l'Hct était le meilleur marqueur représentant la RCM (12), mais le «gold standard» pour poser le diagnostic de polyglobulie reste la mesure de la RCM proprement dite (22). Auparavant, il était possible de réaliser une mesure isotopique des globules rouges marqués au chrome 51 pour différencier les érythrocytoses relatives des érythrocytoses absolues, mais cet examen n'est plus réalisé en raison de l'indisponibilité de chrome 51 de grade médical. Il n'y a donc plus de technique de mesure de RCM actuellement, et le diagnostic de polyglobulie repose sur les valeurs de l'hémogramme.

En cas d'érythrocytose absolue, il est essentiel de connaître les antécédents cardiopulmonaires, la consommation tabagique, une éventuelle exposition au monoxyde de carbone et la médication prise (notamment à base d'androgènes ou les gliflozines) (23) car ceci peut révéler directement l'étiologie et éviter des investigations inutiles (18, 24). Un interrogatoire sur les ronflements nocturnes doit orienter vers un syndrome d'apnées du sommeil puisque 2 à 6 % de ces patients ont une polyglobulie (25).

Le bilan biologique doit être complété par une recherche de la mutation JAK2V617F sur le sang, un dosage d'EPO, de la carboxyhémoglobine,

de la saturation en oxygène, une évaluation des fonctions rénale et hépatique. Le taux d'EPO est diminué dans les PV, tandis qu'il sera augmenté dans les étiologies secondaires. Cependant, ce paramètre, bien que spécifique (92 %), a une sensibilité faible (60 %) car il a tendance à se normaliser lorsque l'hypoxie s'améliore suite à l'augmentation de la RCM (26).

Selon les éléments relevés, il est conseillé de réaliser une échographie de l'abdomen à la recherche d'une splénomégalie, de sténoses des artères rénales, de kystes ou tumeurs rénales ou hépatiques, un bilan cardiologique (échographie) et/ou pneumologique (épreuves fonctionnelles respiratoires avec mesure de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone) pour évaluer le statut hypoxique, une polysomnographie avec oxymétrie nocturne pour les suspicions de syndrome d'apnée du sommeil/hypoxémie nocturne. En cas de suspicion de tumeurs cérébrales, il faudra également réaliser un scanner pour rechercher un hémangioblastome.

Les patients avec une PV présentent, généralement, une thrombocytose ainsi qu'une leucocytose associées. Une polyglobulie isolée est rare, hormis en cas de mutation de JAK2 au niveau de l'exon 12.

Une ponction-biopsie osseuse est normalement requise selon les critères de 2022 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour poser le diagnostic de PV (Tableau I). Elle montrera généralement une panmyélose. Cet examen peut cependant être omis chez les patients avec une mutation de JAK2 et une EPO effon-

drée si les taux d'Hb et d'Hct sont supérieurs à, respectivement, 18,5 g/dl et 55,5 % chez l'homme et 16,5 g/dl et 49,5 % chez la femme (27).

Une recherche de mutation de l'exon 12 de JAK2 peut également être effectuée sur un prélèvement médullaire. Cette mutation est recherchée en cas de polyglobulie avec EPO basse et absence de mutation V617F de JAK2. En cas d'absence de mutation de JAK2 au niveau de l'exon 14 ou de l'exon 12, des mutations plus rares de JAK2 (dites non canoniques) ou des mutations de LNK/SH2B3 peuvent également être recherchées (28).

Un résumé de la démarche diagnostique d'une polyglobulie est illustré dans la Figure 1. Les critères diagnostiques de la PV selon l'OMS, revus en 2022 (cfr Tableau I), s'intéressent à la concentration en Hb, au taux d'Hct, à la recherche d'une mutation de JAK2, à l'évaluation médullaire et au taux d'EPO (27).

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

En 2016 a été introduite une nouvelle sous-catégorie de néoplasie myéloproliférative JAK 2 positive, la polycythémie vraie masquée (PVM). Il s'agit d'une entité mimant une thrombocythémie essentielle (TE), avec une thrombocytose isolée à la biologie sanguine, mais avec un aspect histologique médullaire d'une PV. Il est impossible de distinguer une thrombocythémie essentielle d'une PVM sur une simple prise de sang. Or, il est important de faire la distinction entre PVM et TE car les patients avec une PV ont une espérance de vie plus faible et un risque plus élevé de survenue de phénomènes thromboemboliques et d'évolution vers une myélofibrose. Mesurer la RCM permettrait de détecter les cas de PVM et d'éviter les faux diagnostics de thrombocythémie essentielle (29). Une polyglobulie masquée mimant une thrombocythémie essentielle pourrait résulter d'une carence martiale limitant l'expansion de la RCM ou d'une expansion associée du volume plasmatique.

COMPLICATIONS DE LA PV

Les phénomènes thrombo-emboliques sont les complications les plus fréquentes et les plus graves des PV. Ainsi, 26 % des patients feraient un phénomène thrombotique sur 20 ans (30). Les thromboses sont majoritairement localisées à des sites inhabituels : thrombophlébites cérébrales,

Tableau I. Critères diagnostiques d'une polycythemia vera selon l'OMS en 2022 (27)

Critères majeurs
Hb > 16,5 g/dl chez l'homme ou > 16 g/dl chez la femme, OU Hct > 49 % chez l'homme ou > 48 % chez la femme
Biopsie de moelle osseuse démontrant une hypercellularité des 3 lignées (panmyélose) pour l'âge, avec prolifération prééminente de la lignée érythroïde, des granulocytes et des mégacaryocytes, avec des mégacaryocytes pléomorphes et matures
Présence d'une mutation JAK2 V617F ou de son exon 12
Critère mineur
EPO diminuée

- Le diagnostic est posé si les 3 critères majeurs ou si les deux premiers critères majeurs et le critère mineur sont présents.

- PBMO non requise si le taux d'Hb est > 18,5 g/dl ou d'Hct > 55,5 % chez l'homme ou Hb > 16,5 g/dl ou Hct > 49,5 % chez la femme si le 3^e critère majeur et le critère mineur sont présents.

Hb = hémoglobine, Hct = hématocrite, EPO = érythropoïétine, PBMO = ponction-biopsie de moelle osseuse.

thrombose de veine splanchnique ou de la veine porte,...

Le risque d'évolution vers une leucémie aiguë est de 2,3 % à 10 ans et 5,5 % à 15 ans, tandis que l'évolution vers une myélofibrose est estimée à 6 % à 15 ans (21).

TRAITEMENT

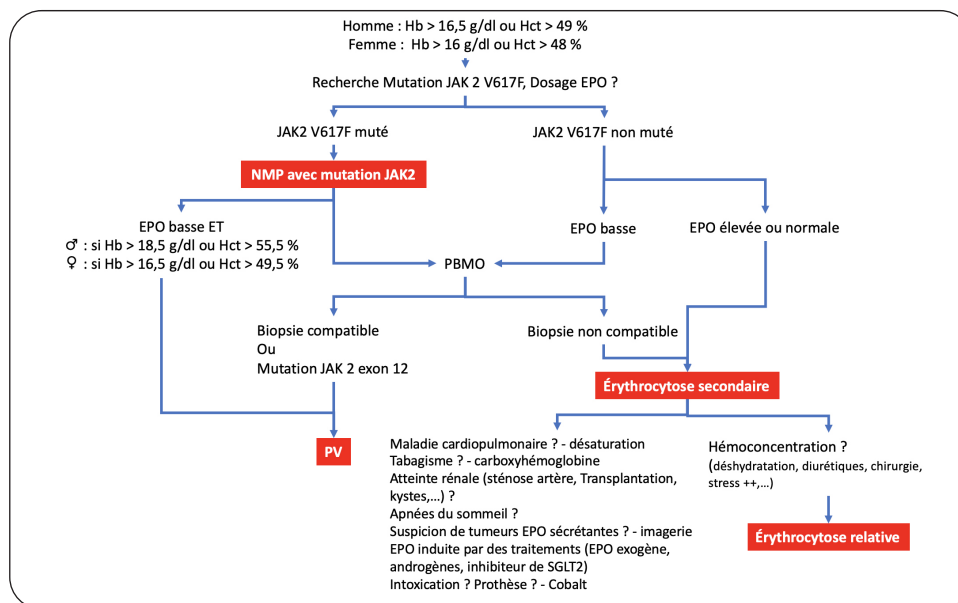
POLYCYTHEMIA VERA

Le but du traitement de la PV est de diminuer le risque thrombo-embolique. Il n'y a pas d'effet démontré des traitements actuellement disponibles sur l'évolution en leucémie aiguë ou myélofibrose. Les trois axes thérapeutiques reposent sur une antiagrégation plaquettaire, la réalisation de saignées itératives et le recours à un traitement cytoréducteur. Tous les patients doivent bénéficier de l'instauration d'un traitement par aspirine et de la réalisation de phlébotomies (saignées) afin de faire diminuer le taux d'Hct en-dessous de 45 %. En effet, l'étude ECLAP, en 2004, a démontré que le traitement par aspirine entraînait une diminution de 60 % de survenue de phénomènes thrombotiques chez les patients atteints de PV, sans augmenter le risque de saignement (31). En 2011,

l'étude CYTO-PV a démontré que les patients atteints d'une PV avec un taux d'Hct entre 45 et 50 % avaient quatre fois plus de mortalité d'étiologie cardiovasculaire ou thrombotique que les patients avec un taux d'Hct inférieur à 45 % (32). Les saignées peuvent être débutées par une phase d'induction, avec le retrait de 300 à 450 ml de sang selon la corpulence, effectuées toutes les semaines, jusqu'à ce que le taux d'Hct cible soit atteint. Durant la phase de maintenance, le même volume est retiré, mais avec un intervalle variable selon les patients (33).

Par ailleurs, les patients définis comme étant à haut risque de phénomènes thrombo-emboliques (âge supérieur à 60 ans ou antécédent de thrombose), doivent bénéficier d'un traitement cytoréducteur (33, 34). Les autres indications de cytoréduction sont l'intolérance aux phlébotomies, la présence d'une splénomégalie symptomatique, ou de symptômes généraux reliés à la PV (comme le prurit), une thrombocytose supérieure à $1.500 \times 10^9/l$ ou une leucocytose supérieure à $15 \times 10^9/l$ (34). Le traitement cytoréducteur de 1^{ère} ligne est l'hydroxycarbamide ou Hydrea® (débuté à un dosage de 15 à 20 mg/kg/jour, sous forme de comprimés de 500 mg, et adapté ensuite pour obtenir un taux d'hématocrite inférieur à 45 %). L'interféron est recommandé chez les patients

Figure 1. Algorithme diagnostique de polyglobulie primaire/secondaire/relative*



*Ceci concerne l'exploration des érythrocytoses acquises, les formes héréditaires faisant l'objet d'une démarche spécifique.

Hb = hémoglobine, Hct = hématocrite, EPO = érythropoïétine, NMP = néoplasie myéloproliférative, PBMO = ponction-biopsie de moelle osseuse, PV = polycythémie vraie, SGLT2 = sodium/glucose cotransporteur 2.

jeunes ou les femmes enceintes, mais n'est malheureusement pas remboursé en Belgique dans cette indication.

Un traitement de seconde lignée est indiqué en cas de résistance ou intolérance à l'Hydrea® (Tableau II) (35). Il repose sur l'interféron et l'Hydrea® s'ils n'avaient pas été utilisés en première ligne et sur le ruxolitinib (Jakavi®), inhibiteur de JAK2. Ce dernier a démontré, dans les études RESPONSE 1 et 2, une diminution significative de la splénomégalie et un meilleur contrôle de l'Hct (36). Il est remboursé en Belgique en cas de résistance ou d'intolérance à l'Hydrea®. La dose initiale recommandée est de 10 mg 2x/jour. Le busulfan est encore recommandé chez les patients de plus de 75 ans qui présentent des contre-indications aux autres traitements cytoréducteurs (37). En dessous de 75 ans, il n'est pas conseillé car son risque potentiel d'induire une leucémie est controversé (21).

Enfin, un contrôle strict des facteurs de risque cardiovasculaire et une bonne hydratation sont également indispensables (38).

POLYGLOBULIE SECONDAIRE

Pour les polyglobulies secondaires aux maladies pulmonaires hypoxiques, les recomman-

dations sont limitées. Une polyglobulie dans ce contexte est associée à une médiane de survie de 2 à 3 ans. Il a été démontré que le traitement de l'hypoxie améliore le taux d'Hct et qu'un taux d'Hct inférieur à 52 % améliore les capacités physiques des patients. Il ne faut cependant pas trop saigner les patients dont l'augmentation de la RCM permet de corriger une hypoxie systémique. Il n'y a, en tout cas, pas de bénéfice démontré à atteindre un Hct inférieur à 45 % (38).

Chez les patients ayant une érythrocytose post-transplantation rénale, l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou d'inhibiteurs des récepteurs à l'angiotensine ont démontré une efficacité dans la diminution du taux d'Hct. Les recommandations du KDIGO visent un taux d'Hct inférieur à 51 % et un taux d'Hb inférieur à 17,5 g/dl (39).

CONCLUSION

La polyglobulie est une anomalie fréquemment rencontrée lors de prise de sang de routine. Cette anomalie est souvent secondaire à une maladie non hématologique, mais doit mener à un bilan permettant d'exclure une PV. En effet, le risque thrombotique est beaucoup plus important chez ces patients, et en est la première cause de mortalité.

Tableau II. Définition de la résistance à l'Hydrea® (35)

Définition de la résistance à l'hydroxycarbamide
Persistance des besoins de phlébotomies pour atteindre un hémocrite < 45 % après 3 mois de traitement avec au moins 2 grammes par jour d'hydroxycarbamide OU
Myéloprolifération incontrôlée : plaquettes > 400.000/µL ET globules blancs > 10.000/µL, après 3 mois de traitement avec au moins 2 grammes par jour d'hydroxycarbamide OU
Échec d'une réduction d'une splénomégalie massive* de plus de 50 % (mesurée à la palpation) OU échec d'arrêt complet des symptômes liés à la splénomégalie après 3 mois de traitement avec au moins 2 grammes par jour d'hydroxycarbamide
Taux de neutrophiles absolus < 1.000/µL ou de plaquettes < 100.000/µL OU hémoglobine < 10 g/dl à la dose la plus petite d'hydroxycarbamide requise pour atteindre une réponse clinico-hématologique ** partielle ou complète OU
Présence d'ulcères ou autres toxicités non hématologiques liées à l'hydroxycarbamide, comme des manifestations muco-cutanées, des symptômes gastrointestinaux, une pneumopathie ou de la fièvre à n'importe quelle dose d'hydroxycarbamide

* Splénomégalie s'étendant à plus de 10 cm sous le rebord costal.

** La réponse complète a été définie comme un taux d'hémocrite < 45 % sans phlébotomie, de plaquettes < 400.000/µL, de globules blancs < 10.000/µL, et l'absence de symptômes liés à la maladie. La réponse partielle a été définie comme un taux d'hémocrite < 45 % sans phlébotomie, ou une réponse dans un ou plus des autres critères. Selon Barosi et coll, 2010 (35).

BIBLIOGRAPHIE

1. McMullin MF. Investigation and management of erythrocytosis. *Curr Hematol Malig Rep* 2016;**11**:342-7.
2. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera: historical oversights, diagnostic details, and therapeutic views. *Leukemia* 2021;**35**:3339-51.
3. Hultcrantz M, Björkholm M, Dickman PW, et al. Risk of arterial and venous thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2018;**168**:317-25.
4. Gangat N, Szuber N, Pardanani A, et al. JAK2 unmutated erythrocytosis: current diagnostic approach and therapeutic views. *Leukemia* 2021;**35**:2166-81.
5. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T, et al. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 2005;**128**:1201-08.
6. Vlahakos D V., Marathias KP, Agroyannis B, Madias NE. Post-transplant erythrocytosis. *Kidney Int* 2003;**63**:1187-94.
7. Alzoubi B, Kharel A, Machhi R, et al. Post-transplant erythrocytosis after kidney transplantation: a review. *World J Transplant* 2021;**11**:220-30.
8. Titmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF, et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol* 2014;**89**:581-7.

9. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005;**7**:387-97.
10. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;**35**:1779-90.
11. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005;**365**:1054-61.
12. Scott LM, Tong W, Levine RL, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med* 2007;**356**:459-68.
13. Patnaik MM, Tefferi A. The complete evaluation of erythrocytosis: congenital and acquired. *Leukemia* 2009;**23**:834-44.
14. Tuschl K, Clayton PT, Gospe SM, et al. Syndrome of hepatic cirrhosis, dystonia, polycythemia, and hypermanganesemia caused by mutations in SLC30A10, a manganese transporter in man. *Am J Hum Genet* 2012;**90**:457-66.
15. Gilbert CJ, Cheung A, Butany J, et al. Hip pain and heart failure: the missing link. *Can J Cardiol* 2013;**29**:639.e1-2.
16. Sykes DB, Schroyens W, O'Connell C. The TEMPI syndrome: a novel multisystem disease. *N Engl J Med* 2011;**365**:475-7.
17. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood* 2003;**101**:2496-506.
18. McMullin MF, Harrison CN, Ali S, et al. A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* 2019;**184**:176-91.
19. Camps C, Petousi N, Bento C, et al. Gene panel sequencing improves the diagnostic work-up of patients with idiopathic erythrocytosis and identifies new mutations. *Haematologica* 2016;**101**:1306-18.
20. McMullin MF. Idiopathic erythrocytosis: a disappearing entity. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;629-35.
21. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia* 2013;**27**:1874-81.
22. Pearson TC, Guthrie DL, Simpson J, et al. Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults: expert Panel on Radionuclides of the International Council for Standardization in Haematology. *Br J Haematol* 1995;**89**:748-56.
23. Gangat N, Szuber N, Alkhateeb H, et al. JAK2 wild-type erythrocytosis associated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy. *Blood* 2021;**138**:2886-89.
24. Mithoowani S, Laureano M, Crowther MA, et al. Investigation and management of erythrocytosis. *CMAJ* 2020;**192**:E913-18.
25. Martelli V, Carelli E, Tomlinson GA, et al. Prevalence of elevated hemoglobin and hematocrit levels in patients with obstructive sleep apnea and the impact of treatment with continuous positive airway pressure: a meta-analysis. *Hematology* 2022;**27**:889-901.
26. Mossuz P, Girodon F, Donnard M, et al. Diagnostic value of serum erythropoietin level in patients with absolute erythrocytosis. *Haematologica* 2004;**89**:1194-8.
27. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022;**36**:1703-19.
28. Stuckey R, Gómez-Casares MT. Recent advances in the use of molecular analyses to inform the diagnosis and prognosis of patients with polycythaemia vera. *Int J Mol Sci* 2021;**22**:5042.
29. Alvarez-Larrán A, Ancochea A, Angona A, et al. Red cell mass measurement in patients with clinically suspected diagnosis of polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Haematologica* 2012;**97**:1704-7.
30. Szuber N, Mudireddy M, Nicolosi M, et al. 3023 Mayo clinic patients with myeloproliferative neoplasms: risk-stratified comparison of survival and outcomes data among disease subgroups. *Mayo Clin Proc* 2019;**94**:599-610.
31. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004;**350**:114-24.
32. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013;**368**:22-33.
33. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia* 2018;**32**:1057-69.
34. Marchetti M, Vannucchi AM, Griesshammer M, et al. Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. *Lancet Haematol* 2022;**9**:e301-11.
35. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol* 2010;**148**:961-3.
36. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med* 2015;**372**:426-35.
37. Schuermans C, Mazure D, Van Eygen K, et al. Management of polycythemia vera: Recommendations from the BHS MPN subcommittee anno 2021. *Belg J Hematol* 2021;**12**:258-74.
38. McMullin MF, Bareford D, Campbell P, et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol* 2005;**130**:174-95.
39. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;**9** (Suppl 3):S1-155.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Lombardo G, Service d'Hématologie clinique, CHU Liège, Belgique.

Email : g.lombardo@chuliege.be